Untersuchungen

über die

Gewöhnung des thierischen Organismus an Gifte

und über die

Wirkung des Isonitrils auf den thierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt der

hohen medicinischen Fakultät zu Erlangen

am 30. Juli 1886

von

Emil Stark
aus Wunsiedel.

Erlangen 1887.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Untersuchungen

über die

Gewöhnung des thierischen Organismus an Gifte

und über die

Wirkung des Isonitrils auf den thierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt der

hohen medicinischen Fakultät zu Erlangen

am 30. Juli 1886

von

Emil Stark
aus Wunsiedel.

Erlangen 1887.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät.
Referent: Professor Dr. Rosenthal.

Seinen teuren Eltern

in dankbarer Liebe

gewidmet

vom

Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546420_0084

Die folgenden Untersuchungen sind auf Anregung und mit freundlicher Unterstützung des Herrn Prof. Dr. Fleischer im Laboratorium der hiesigen med. Klinik ausgeführt worden, und sei es mir hier gleich gestattet, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. Fleischer für seine gütige Teilnahme und für das freundliche Interesse, welches er mir während der Dauer der Versuche stets entgegenbrachte, meinen besten Dank auszusprechen.

Es ist gerade in neuerer Zeit durch eine grosse Reihe von Beobachtungen am Menschen festgestellt, dass der menschliche Organismus sich an verschiedene, in kleinen Dosen bereits sehr intensiv wirkende Gifte in der Weise gewöhnt, dass nach anhaltender Zufuhr die giftige, deletere Wirkung eine immer schwächere wird und schliesslich die betreffenden toxischen Stoffe in solchen Dosen vertragen werden, welche, wenn sie in den Körper ohne vorherige Gewöhnung eingeführt werden, den Tod des betreffenden Individuums sicher und unausbleiblich zur Folge haben würden. Von solchen Giften sind besonders bekannt geworden das Morphium und Arsenik. Wissen wir doch, dass in den letzten Jahrzehnten die Einfuhr des Morphiums eine so hochgradige geworden ist, dass Hunderte und aber Hunderte von Menschen dem Laster des Morphinismus fröhnen. Auf der hiesigen med. Klinik und später aus der Privatpraxis ist ein Fall bekannt geworden, wo eine Patientin von ungefähr 20 Jahren wegen chronischer peritonitis und dadurch bedingter anhaltender Schmerzen täglich manchmal bis zu 3—4 gr. Morphium sich subcutan einspritzte und sich dabei relativ wohl befand.

Bei der betreffenden Patientin wurde von H. Prof. Dr. Fleischer der Harn 10 Tage lang gesammelt und in diesem nach Eindampfung nach der Methode von Stas, Otto, und Wislicenus nach Morphin gesucht, und es fanden sich nur sehr geringe Mengen von Morphin, welche gerade noch die bekannten Reactionen deutlich ergaben, so dass daraus hervorgeht, dass das Morphin entweder im tierischen Organismus vollständig zerstört wird, oder aber auf andern Wegen (faeces) aus dem Organismus eliminirt wird.

Eine grosse Reihe von anderen Beispielen zeigt, dass solche Dosen von 3—4 gr, von einzelnen Individuen längere Zeit hindurch ohne nachweisbaren Schaden ertragen werden, und dass erst bei der Entziehung eine Reihe von den Kranken sehr lästig werdenden Symptomen auftritt, welche als Abstinenzerscheinungen bezeichnet werden.

In gleicher Weise wie das Morphium können wir als Beweis für die Gewöhnung des Organismus an Gifte das Arsenik heranziehen, von dem wir wissen, dass besonders Bergleute anfangs kleine, und allmälig immer mehr sich steigernde Dosen sich zuführen, so dass schliesslich 0,25 gr, ja sogar 0,5 pro die ohne Schaden vertragen werden. Auf der Naturforscherversammlung in Graz im Jahre 1875 wurden von einem steirischen Arzte solche Personen demonstrirt.

Ausser diesen, sonst schon in kleinen Dosen wirksamen Giften können wir auch den Alkohol anführen, welcher von einzelnen Individuen manchmal in so kolossalen Quantitäten genossen wird, ohne dass wir die bekannten Wirkungen, welche bei einem Individuum auftreten, dem bis dahin der Alkoholgenuss fremd war, zur Beobachtung bekämen.

Ausgehend von diesen Erfahrungen schien es uns wichtig und interessant neben dem Morphium auch die Einwirkung anderer Gifte auf den Thierkörper zu studieren und zu sehen

1., ob zwischen den einzelnen Giften eine Verschiedenheit stattfindet in der Weise, dass der thierische Organismus sich an einzelne Gifte gewöhnt, an andere hinwiederum nicht;

2., daraus vielleicht Schlüsse zu ziehen, ob wir es mit Giften zu thun haben, welche direkt auf das Nervensystem, oder auf andere Organe einwirken.

Wir wählten zu unsern Versuchen aus naheliegenden Gründen, besonders auch deswegen, weil das Versuchsmaterial möglichst gleichmässig zu beschaffen war, Kaninchen und behalten uns weitere Versuche, welche am Hunde angestellt werden sollen, noch vor.

Von den Giften wählten wir das Morphium, ferner das Atropin, von dem bekannt ist, dass es von Pflanzenfressern, besonders von Kaninchen in viel grösseren Mengen vertragen wird als vom Menschen, und bei welchem wir ausserdem studiren wollten, ob es die Wirkung des Morphiums, wenn es zu gleicher Zeit mit demselben in grossen Dosen gegeben wird, irgendwie aufzuheben vermag. Als dritten Körper wählten wir das Strychnin, von welchem schon früher einmal behauptet worden ist, dass sich der Thierkörper an dasselbe etwas gewöhne; und schliesslich das Cyankali, über dessen Wirkung verschiedene Hypothesen existiren, und wir hofften durch unsre Experimente eine Stütze für eine der aufgestellten Hypothesen beibringen zu können. Am Schlusse untersuchten wir noch die Giftigkeit des Isonitrils, und zwar der Phenylverbindung, um nach genauer Feststellung der Intoxicationserscheinungen bei Zufuhr von Cyankali zu konstatiren, ob die Symptome gleich seien und somit die Hypothese, welche von einzelnen Chemikern aufgestellt worden, aber schwierig zu beweisen ist, dass nämlich das Isonitril ein Aether der Blausäure sei, zu stützen oder zu beseitigen. Leider war es nicht möglich, bisher die Aethyl- und Methylverbindungen des Carbylamins wegen der Schwierigkeiten der Darstellung aus den chemischen Fabriken zu erhalten.

Die Art der Einführung des Giftes war stets eine subcutane, während bei Versuchen anderer Autoren meist die Zufuhr vom Magen aus beliebt wurde. Es kann uns deshalb nicht wundernehmen, dass sich bei dieser Versuchsanordnung Differenzen ergaben, zwischen den einzelnen Versuchsresultaten, da die Resorptionsbedingungen in diesem Falle gerade beim Kaninchen, welches, selbst bei längerem

Hungern, einen mit Speisebrei gefüllten Magen hat, sehr verschieden ausfallen müssen. Auch die Resorption bei subcutanen Injectionen ist, wie wir bei unsern Versuchen häufig konstatiren konnten, eine nicht absolut gleiche. Doch sahen wir wegen der Schwierigkeit von der direkten Einführung in die Blutbahn ab, indem wir durch eine möglichst grosse Anzahl von Versuchen den sich ergebenden Fehler auszugleichen suchten.

Ueber dem Studium, in welcher Weise bei den verschiedenen Giften die Gewöhnung sich geltend macht, beobachteten wir selbstverständlich genau das gesamte Vergiftungsbild in seinen verschiedenen Symptomen. Bei den Versuchen mit Morphium und Atropin wurde auf das Auftreten von Eiweiss und Zucker im Harn genau geachtet. Es wurde nämlich schon häufig die Behauptung aufgestellt, dass bei längerer Zufuhr von grossen Gaben Morphium einerseits Albuminurie, andrerseits reducirende Substanzen im Harne auftreten. Wir werden später bei der Besprechung der einzelnen Versuche auf diese Beobachtungen zurückkommen und zunächst eine tabellarische Uebersicht der einzelnen Versuche geben.

I. Versuche mit Morphin.

Versuchstier A. 1) 12. X. 85. Morph. 0,01.
Verengerung der Pupillen; Nachmittag noch fortbestehend.
2) 13. X. 85. Morph. 0,01.
Nachmitag 1 Uhr Pupille normal.
3) 14. X. 85. Morph. 0,01.
Keine Pupillenveränderung; Harnbefund negativ.
4) 15. X. 85. Morph. 0,02.
Harnbefund negativ.
5) 16. X. 85. Morph. 0,025.
Harnbefund negativ.
6) 17. X. 85. Morph. 0,03.
Harnbefund negativ.
7) 19. X. 85. Morph. 0,035.
Harnbefund negativ.

8) 20. X. 85. Morph. 0,04.
Urin Θ.

9) 21. X. 85. Morph. 0,05.
Urin Θ.

10) 22. X. 85. Morph. 0,05.
Urin Θ.

11) 23. X. 85. Morph. 0,06.
Urin Θ.

12) 25. X. 85. Morph. 0,06.
Urin Θ.

13) 26. X. 85. Morph. 0,07.
Urin Θ.

14) 27. X. 85. Morph. wird nicht gereicht; das Versuchstier stirbt Abends 9 Uhr (Abscesse?).

Versuchstier B. 1) 27. X. 85. Morph. 0,07.
Diese Anfangsdosis bewirkt vollständige Lähmungserscheinungen; das Tier verharrt in allen Lagen welche man es einnehmen lässt; die Pupillen sind stark verengert.

2) 28. X. 85. Morph. 0,07.
Dieselben Erscheinungen, wie am vorhergehenden Tage, nur in geringerer Intensivität; Pupillen auch Nachmittags noch verengert; Urin Θ.

3) 29. X. 85. Morph. 0,07.
Die Intoxikationserscheinungen fehlen. Urin Θ.

4) 30. X. 75. Morph. 0,07.
Urin fehlt; Pupillenveränderung Nachmittags noch fortbestehend.

5) 31. X. 76. Morph. 0,07.
Urin Θ.

6) 2. XI. 85. Morph. 0,07.
Urin Θ.

7) 3. XI. 85. Morph. 0,08.
Urin Θ.

8) 4. XI. 85. Morph. 0.1.
Urin Θ.

9) 5. XI. 85. Morph. 0,1.
Urin Θ.
10) 6. XI. 85. Morph. 0,1.
Urin Θ.
11) 7. XI. 87. Morph. 0,1.
Urin Θ.
12) 8. XI. 85. Morph. 0,12.
Urin Θ.
13) 9. XI. 85. Morph. 0,12.
Urin Θ.
14) 10. XI. 85. Morph. 0,12.
Urin Θ.
15) 11. XI. 85. Morph. 0,16.
Urin Θ.
16) 12. XI. 85. Morph. 0,2.
Urin Θ.
17) 13. XI. 85. Morph. 0,24.
Urin Θ.
18) 14. XI. 85. Morph. 0,24.
Urin Θ.
19) 15. XI. 85. Morph. 0,28.
Urin Θ.

Nachmittags $3^1/_2$ Uhr, 4 Stunden nach der subkutanen Injection, erfolgt bei normalweiten Pupillen aber bedeutend herabgesetzter Bewegungsfähigkeit exitus letalis.

Versuchstier C. 1) 16. XI. 85. Morph. 0,05.
2) 17. XI. 85. Morph. 0,06.
Urin Θ.
3) 18. XI. 85. Morph. 0,08.
Urin Θ.
4) 19. XI. 85. Morph. 0,1.
Urin Θ.
5) 21. XI. 85. Morph. 0,12.
Urin Θ.
6) 23. XI. 85. Morph. 0,16.
Urin Θ.

7) 24. XI. 85. Morph. 0,2.
Urin Θ.
8) 1. XII. 85. Morph. 0,24.
Urin Θ.
9) 2. XII. 85. Morph. 0,3,
Urin Θ.
10) 3. XII. 85. Morph. 0,3.
Urin Θ,
11) 4. XII. Morph. 0,35.
Urin Θ.
12) 6. XII. 85. Morph. 0,4.
Urin Θ.
13) 7. XII. 85. Morph. 0,44.
Urin Θ.
14) 9. XII. 85. Morph. 0,5.
Urin Θ.
15) 11. XII. 85. Morph. 0,5.
Urin Θ.
16) 13. XII. 85. Morph. 0,56.
Es treten plötzlich Krämpfe ein, welche das Tier hoch emporschleudern, dann Coma u. Tod.

Betrachten wir diese tabellarische Zusammenstellung, und ziehen wir das Resumé, so kommen wir zu der Thatsache, dass bei den Pflanzenfressern Albuminurie und Ausscheidung von Zucker im Harn nicht eintritt bei Verabreichung grösserer Dosen Morphium; ferner können wir die Behauptung aufstellen, dass der tierische Organismus sich, wie es nicht anders zu erwarten war, an die Verabreichung von grösseren Dosen Morphium gewöhnt. Berechnen wir schliesslich die Dosis von 0,5 gr. Morph., welche ein Kaninchen von 3 Pfund (im Durchschnitte) verträgt, für den Menschen, so ergiebt dies bei einem Durchschnittsgewichte von 130 Pfund eine Morphiumdosis von 15 gr.

II. Versuche mit Atropin.

Versuchstier A. 1) 12. X. 84. Atrop. 0,001.
Erweiterung der Pupillen.
2) 13. X. 85. Atrop. 0,001.
Erweiterung der Pupillen.

3) 14. X. 85. Atrop. 0,002.
Pupillen normal weit.
4) 15. X. 85. Atrop. 0,003.
Normal.
5) 16. X. 85. Atrop. 0,0035.
Normal.
6) 16. X. 85. Atrop. 0,004.
7) 18. X. 85. Atrop. 0,0045.
8) 19. X. 85. Atrop. 0,005.
9) 20. X. 85. Atrop. 0,006.
10) 21. X. 85. Arop. 0,01.
11) 22. X. 85. Atrop. 0,01.
12) 23. X. 85. Atrop. 0,02.
13) 25. X. 85. Atrop. 0,02.
14) 26. X. 85. Atrop. 0,04.
15) 27. X. 89. Atrop. 0,04.
16) 28. X. 85. Atrop. 0,05.
17) 29. X. 85. Atrop. 0,06.
18) 30. X. 85. Atrop. 0,08.
Nach 4 Stunden die Pupillen mässig erweitert.
19) 7. XI. 85. Atrop. 0,1.
Pupillen ebenfalls erweitert.
20) 8. XI. 85. Atrop. 0,15.
21) 9. XI. 85. Atrop. 0,2.
22) 10. XI. 85. Atrop. 0,2.
23) 11. XI. 85. Atrop. 0,25.
24) 12. XI. 85. Atrop. 0,3.
25) 13. XI. 85. Atrop. 0,3.
26) 14. XI. 85. Atrop. 0,4.
Nachmittags 4 Uhr Tod.

Auch bei diesen Versuchen kommen wir zu dem Schlusse, dass Pflanzenfresser das Atropin vertragen und sich allmälig an grössere Dosen gewöhnen. Konnten hier auch nicht so grosse Quantitäten, wie beim Morphium (0,5 gr) verabreicht werden, so spricht doch der Umstand entschieden für die Gewöhnung, dass die Intoxicationserscheinungen (Erweiterung der Pupillen), welche sich bei den ersten Injektionen regelmässig zeigten, im Laufe der Versuche sowohl an Dauer als

auch an Intensivität nachliessen, ja sogar überhaupt sehr bald nicht mehr auftraten.

III. Versuche mit Morph. und Atropin.

Versuchstier A) 1) 15. XI. 85. Atrop. 0,1.
Morph. 0,05.

Nach 4 Stunden Erweiterung der Pupille.

2) 16. XI. 85. Atrop. 0,15.
Morph. 0,04.

3) 17. XI. 85. Atrop. 0,2.
Morph. 0,04.

4) 18. XI. 85. Atrop. 0,25.
Morph. 0,04.

5) 19. XI. 85. Atrop. 0,3.
Morph. 0,08.

6) 21. XI. 85. Atrop. 0,282.
Morph. 0,12.

7) 23. XI. 85. Atrop. 0,192.
Morph. 0,16.

8) 29. XI. 85. Atrop. 0,192.
Morph. 0,2.

9) 1. XII. 85. Atrop. 0,2.
Morph. 0,24.

Pupille erweitert.

10) 2. XII. 85. Atrop. 0,25.
Morph. 0,28.

Das Versuchstier legt sich auf die Seite; Pupille erweitert.

11) 3. XII. 85. Atrop. 0,25.
Morph. 0,28.

Nach Verlauf einer Viertelstunde legt sich das Tier platt auf den Bauch, der Atem ist beschleunigt, der Kopf nach hinten zurückgebogen.

12) 4. XII. 85. Atrop. 0,25.
Morph. 0,28.

Nach wenigen Minuten Wiederholung des eben beschriebenen Vergiftungsbildes; das Kreuz eingezogen, der Atem stark beschleunigt, der Kopf nach hinten übergelegt.

13) 6. XII. 85. Atrop. 0,25.
Morph. 0,28.
Nach wenigen Minuten dieselben Erscheinungen; Pupille mässig erweitert, Atemnot gross.
14) 7. XII. 85. Atrop. 0,3.
Morph. 0,32.
15) 9. XII. 85. Atrop. 0,3.
Morph. 0,32.
16) 11. XII. 85. Atrop. 0,35.
Morph. 0,36.
17) 13. XII. 85. Atrop. 0,35.
Morph. 0,4.

Bei diesen Versuchen traten also nur im ersten die Erscheinungen einer Atropinintoxication auf und die Gewöhnung an dieses Gift, oder die Gegenwirkung des Morphin war eine so bedeutende, dass bei gesteigerter Giftdosis doch erst beim 9. Versuche wieder Vergiftungssymptome auftraten, die aber bei gleichbleibender Dosis sehr rasch an Heftigkeit verloren und beim Versuche 14 bereits ausblieben, obwohl von hier ab sowohl die Atropin- als auch die Morphin-Dosis wieder gesteigert war.

IV. Versuche mit Strychnin.

Versuchstier A) 1. 13. X. 85. Strych. 0,0025.
Nach 5 Minuten legt sich das Tier auf die Seite es treten starke Krämpfe auf, die Atemfrequenz ist bedeutend herabgesetzt, die einzelnen Atemzüge sehr tief; nach 1 Stunde — Tod.

Versuchstier B) 1) 14. X. 85. Strychn. 0, 0005.
Geringe Atemnot.
2) 15. X. 85. Strych. 0,001.
Nach 10 Minuten stellen sich starke Krämpfe ein (Erstickungskrämpfe), bei welchen das Tier hoch emporgeschnellt wird. Die Krämpfe lassen allmälig nach, die Atmung ist beschleunigt; Nach einer Stunde Erholung.

3) 16. X. 85. Strychn. 0,0015.
Nach 10 Minuten zeigt sich zunächst nur leises Zittern, bald aber treten wieder starke Krämpfe ein; Apnoë wechselt mit Dypsnoë; nach zwei Stunden — Tod.

Versuchstier C) 1) 16. X. 85. Strychn. 0,0005.
Nach Verlauf von 45 Minuten noch keine Wirkung.
2) 17. X. 85. Strychn. 0,0005.
Nach einer Stunde noch keine Wirkung; das Tier frisst gereichte Nahrung.
3) 18. X. 85. Strychn. 0,00075.
Keine Wirkung.
4) 19. X. 85. Strychn. 0,001.
Keine Wirkung.
5) 20. X. 85. Strychn. 0,001.
Kurze Zeit nach der Injection leichte Krampfanfälle, bei denen das Tier aber ruhig sitzen bleibt; es frisst sogar ruhig weiter, trotz der wiederkehrenden Reflexkrämpfe, welche nach 30 Minuten den Tod herbeiführen.

Versuchstier D) 20. X. 85. Strychn. 0,0005.
Keine Wirkung.
2) 21. X. 85. Strychn. 0,0005.
Keine Wirkung.
3) 22. X. 85. Strychn. 0,0005.
Keine Wirkung.
4) 23. X. 85. Strychn. 0,00075.
Keine Wirkung.
5) 25. X. 85. Strychn. 0,00075.
Starker, aber nur zwei Minuten dauernder Krampfanfall.
6) 26. X. 85. Strychn. 0,00075.
Nach 5 Minuten starke Reflexkrämpfe, von denen sich das Tier innerhalb 3 Minuten vollständig erholt.
7) 37. X. 85. Strychn. 0,001.
Ebenfalls nur kurz dauernde Kämpfe.

8) 28. X. 85. Strychn. 0,001.
Nach wenigen Minuten dieselben Erscheinungen, Atemfrequenz gesteigert, plötzlicher Tod.

Versuchstier E) 1) 28. X. 85. Strychn. 0,00075.
Zuerst leichter tremor, dann heftige Krämpfe nnd Lähmung der Extremitäten; die der vorderen schwindet nach $^1/_2$ Stunde, die der hintern besteht weiter.

2) 29. X. 85.
Lähmung besteht weiter.

3) 30. X. 85. Trotz noch bestehender Lähmung Strychn. 0,00075;
sofort heftige Krämpfe, das Tier wird empor geschnellt, bleibt auf dem Rücken liegen und stirbt in dieser Lage nach 3 Minuten.

Versuchstier F) 1) 2. XI. 85. Strychn. 0,0005; keine Wirkung.

2) 3. XI. 85. Strychn. 0,0005.
Keine Wirkung.

3) 4. XI. 85. Strychn. 0,0005.
Keine Wirkung.

4) 5. XI. 85. Strychn. 0,0005.
Keine Wirkung.

5) 6. XI. 85. Strychn. 0,0005.
Keine Wirkung.

6) 7. XI. 85. Strychn. 0,00075.
Keine Wirkung.

7) 8. XI. 85. Strychn. 0,00075.
Keine Wirkung.

8) 9. XI. 85. Strychn. 0,00075.
Keine Wirkung.

9) 10. XI. 85. Strychn. 0,00075.
Keine Wirkung.

10) 11. XI. 85. Strychn. 0,00075.
Keine Wirkung.

11) 12. XI. 85. Strychn. 0,001.
Nach wenigen Minuten heftige Krämpfe, welche das Tier hoch empor schleudern; sofortige Lähmung

der hintern Extremitäten. Reflexkrämpfe sind auch hier sehr leicht herbeizuführen; die Pupillen sind erweitert.

12) 13. XI. 85. Strychn. 0,0008.

Die Lähmung besteht noch fort; nach wenigen Minuten starke Krämpfe, welche sich in kurzen Pausen wiederholen, dann lange andauernde Schwäche.

13) 14. XI. 85.

Die Lähmung besteht auch an diesem Tage noch; ohne weitere Giftdosis tritt Nachmittag 4 Uhr der Tod ein.

Diese Versuche zeigen, dass es uns absolut nicht gelingen wollte, bei den Tieren eine Gewöhnung an Strychnin zu erzielen. So gering auch die Anfangsdosen waren, so gut sie auch von den Tieren vertragen wurden, und so oft wir sie auch wiederholten, eben um den tierischen Organismus gegen die Giftwirkung widerstandsfähiger zu machen, sobald wir eine bestimmte Quantität (meist 0,001) erreicht hatten, gingen die Tiere zu Grunde durch Krampf der Atmungsmuskeln, durch erhöhte Erregbarkeit der Rückenmarksganglien. Die verschieden lange Zeitdauer zwischen dem Moment der Injektion nnd dem ersten Auftreten von Vergiftungserscheinungen dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, dass bei der einen Injektion die Giftdosis wahrscheinlich direkt in die Blutbahn geraten und dadurch in viel konzentrirterer Lösung zur Geltung kam, während bei einer anderen das Gift erst aus den Geweben resorbirt werden musste, so dass es nur in kleineren Dosen und in verdünnterem Zustande dem Rückenmark zugeführt wurde. Als Grund dafür, dass es uns nicht gelang, über eine Dosis von 0,001 hinauszukommen, dürfte wohl auch geltend gemacht werden, dass das Strychnin nur langsam aus dem Körper entfernt wird, es also bei länger fortgesetzter Darreichung Zeit hatte, sich auzuhäufen.

V. Versuche mit Cyankalium.

Versuchstier A. 1. 22. I. 76. Kal. cyan. 0,0005.

Nach kurzer Zeit Dyspnoë; dann heftige, kurz

dauernde Krämpfe, Exophthalmus und nach 10 Minuten Tod.

Versuchstier B. 1) 22. I. 86. K l. cyan. 0,001.
gar keine Wirkung.
2) 23. I. 86. Kal. cyan. 0,002.
ebenfalls.
3) 25. I. 86. Kal. cyan. 0,003.
ebenfalls.
4) 26. I. 86. Kal. cyan. 0,004.
Nach 3—4 Minuten grosse Unruhe; erhöhte Atemfrequenz ; ganz allmälige Erholung.
5) 27. I. 86. Kal. cyan. 0,005.
Ausser gesteigerter Atemfrequenz keine Wirkung.
6) 28. I. 76. Kal. cyan. 0,006.
Keine Wirkung.
7) 31. I. 86. 0,0025.
Starke Dyspnoë.
8) 1. II. 86. 0,00375.
Dyspnoë.
9) 2. II. 86. 0,00375.
Dyspnoë.
10) 3. II. 86. 0,00375.
leichte Dyspnoë.
11) 4. II. 86. 0,00375.
heftige Dyspnoë, leichte Zuckungen, mässiger Exophthalmus, nach Verlauf von $^1/_2$ Stunde Erholung.
12) 5. II. 86. 0,00375.
Dyspnoë, Unruhe.
13) 6. II. 86. 0,00375.
Nach 3 Minuten Dyspnoë, starker Exophthalmus, vereinzelte Krämpfe, fibrilläre Zuckungen, nach $^1/_2$ Stunde Erholung.
14) 7. II. 86. 0,00375.
heftige Dyspnoë.
15) 9. II. 86. 0,00375.
Nach wenigen Minuten heftige Dyspnoë.

16) 10. II. 86. 0,000375.
heftige Dyspnoë, Exophthalmus, fibrilläre Zuckungen der hinteren Extremitäten.
17) 12. II. 86. 0,00375.
starke Dyspnoë, Exophthalmus, Pupillen weit, Pupillenreflex fast ganz aufgehoben.
18) 14. II. 86. 0,00375.
Dyspnoë.
19) 15. II. 86. 0,005.
kolossale Dyspnoë, 200 Atemzüge in der Minute, geringe fibrilläre Zuckungen, nach Verlauf einer Stunde Erholung.
20) 16. II. 86. 0,005.
nach höchstens 3 Minuten heftige Krämpfe mit Dyspnoë, starker Exophthalmus, fibrilläre Zuckungen, einzelne tiefe Atemzüge.
21) 17. II. 86. 0,0075.
Dyspnoë, das Tier fällt um, Exophthalmus.
22) 18. II. 86. 0,005.
Dyspnoë, geringe vereinzelte Krämpfe, nach 1 Stunde Erholung.
23) 19. II. 86. 0,005.
Nach 2—3 Minuten Dyspnoë, vereinzelte Krämpfe, dann Apnoë, Exophthalmus, langsam wiederkehrende Atmung. Nach 1 Stunde Erholung. Am nächsten Morgen Tod (Entkräftung).

Versuchstier C. 1) 29. I. 86. 0,007.
heftige Dyspnoë.
2) 31. I. 86. 0,0025.
starke Dyspnoë.
3) 1. II. 86. 0,004.
Dyspnoë.
4) 2. II. 86. 0,005.
Dyspnoë, Krämpfe, Exophthalmus, Tod.

Versuchstier D. 1) 7. II. 86. 0,0025.
geringe Dyspnoë.
2) 9. II. 86. 0,00375.
nur geringe Dyspnoë.

3) 10. II. 86. 0,00375.
Dyspnoë.
4) 12. II. 86. 0,005.
Zunächst geringe Dyspnoë, dann plötzliche Erstickungskrämpfe, heftige Dyspnoë und fibrilläre Zuckungen; die Pupillen sind weit.
5) 14. II. 86. 0,005.
Dyspnoë, Krämpfe, Exophthalmus, fibrilläre Zuckungen.
6) 16. II. 86. 0,005.
erst spät geringe Dyspnoë, fibrilläre Zuckungen der Unterkiefermuskulatur.
7) 17. II. 86. 0,006.
Dyspnoë, Erstickungskrämpfe, Exophthalmus.
8) 18. II. 86. 0,006.
nach kaum 1 Minute Tod.

Versuchstier E. 1) 25. II. 86. 0,0025.
Dyspnoë.
2) 27. II. 86. 0,0025.
Dyspnoë.
3) 28. II. 86. 0,00375.
geringe Dyspnoë.
4) 3. III. 86. 0,00375.
5) 4. III. 86. 0,005.
Dyspnoë.
6) 5. III. 86. 0,005.
7) 8. III. 86. 0,005.
8) 9. III. 86. 0,005.
9) 10. III. 86. 0,005.
10) 11. III. 86. 0,006.
starke Dyspnoë.
11) 12. III. 86. 0,006.
starke Dyspnoë über $^1/_2$ Stunde dauernd.
12) 13. III. 86. 0,006.
Dyspnoë, Exophthalmus.
13) 14. III. 86. 0,006.
heftige Dyspnoë.

14) 15. III. 86. 0,006.
starke Dyspnoë.
15) 16. III. 86. 0,006.
Dyspnoë.
16) 17. III. 86. 0,006.
Dyspnoë.
17) 18. III. 86. 0,006.
starke Dyspnoë, klonische und tonische Krämpfe.
18) 19. III. 86. 0,007.
starke, langedauernde Dyspnoë, leichte klonische und tonische Krämpfe, geringer Exophthalmus.
19) 20. III. 86. 0,007.
starke Dyspnoë, starke klonische und tonische Krämpfe.
20) 22. III. 86. 0,007.
starke Dyspnoë.
21) 23. III. 86. 0,007.
Dyspnoë.
22) 24. III. 86. 0,007.
Dyspnoë.
23) 30. III. 86. 0,007 (genau 0,00699).
24) 5. IV. 86. 0,007 (0,00699).
heftige Dyspnoë, klonische, tonische Erstickungskrämpfe, Exophthalmus, nach 20 Minuten Erholung.
25) 6. IV. 86. 0,007.
heftige Dyspnoë, Exophthalmus, Pupille reagiert auf Lichteinfall, vereinzelte Erstickungskrämpfe äusserst heftiger Natur.
26) 7. IV. 86. 0,907.
Nach kurzer Zeit Beginn der Dyspnoë und der Erstickungskrämpfe, nach 25 Minuten Erholung.
27) 8. IV. 86. 0,007.
Dyspnoë mässigen Grades.
28) 9. IV. 86. 0,007.
geringe Dyspnoë.
29) 10. IV. 86. 0,007.
Dyspnoë, das Tier macht den Versuch sich zn erheben, fängt aber an zu torkeln, es fällt in

Koma, versucht abermals sich zu erheben, aber es treten Erstickungskrämpfe ein, Pupillarreflex erhalten, nach 8 Stunden Tod.

Versuchstier F. 1) 25. II. 86. 0,0025.
Dyspnoë.
2) 27. II. 86. 0,0025.
Dyspnoë.
3) 28. II. 86. 0,00375.
geringe Dyspnoë.
4) 3. III. 86. 0,00375.
5) 4. III. 86. 0,005.
etwas stärkere Dyspnoë.
6) 5. III. 86. 0,005.
starke Dyspnoë.
7) 8. III. 86. 0,005.
8) 9. III. 86. 0,005.
Nach höchstens 15 Sekunden Tod.

Versuchstier G. 1) 10. III. 86. 0,0025.
Dyspnoë.
2) 11. III. 86. 0,0025.
3) 12. III. 86. 0.0025.
4) 13. III. 86. 0,0025.
5) 14. III. 86. 0,0025.
6) 15. III. 86. 0,003.
7) 16. III. 86. 0,003.
8) 17. III. 86. 0,003.
Dyspnoë.
9) 18. III. 86. 0,0035.
10) 19. III. 86. 0,0035.
11) 20. III. 86. 0,0035.
12) 22. III. 86. 0,0035.
13) 23. III. 86. 0.0035.
14) 24. III. 86. 0,0035.
Dyspnoë.
15) 30. III. 86. 0,0035 (0,003495).
16) 5. IV. 86. 0,0035 (0,003495).
17) 6. IV. 86. 0,0035.

18) 7. IV. 86. 0,00525.

Nach 3 Minuten starke Dyspnoë, Exophthalmus, vereinzelte Zuckungen, durch den ganzen Körper laufend, Pupillarreflex erhalten.

19) 8. IV. 86. 0,00525.

sofortige, heftige Dyspnoë, nach 5 Minuten Apnoë, Exophthalmus, Koma. Nach weiteren 5 Minuten Erstickungskrämpfe, nach 30 Minuten völlige Erholung.

20) 9. IV. 86. 0,00525.

Die Erscheinungen wie am vorhergehenden Tage.

21) 10. IV. 86. 0,00525.

Nach 3 Minuten bereits Erstickungskrämpfe, Koma, Exophthalmus, nach 35—40 Minuten Erholung, am nächsten Morgen Tod, nachdem sich die Krampfanfälle wiederholt hatten.

Bemerkt muss zu diesen Versuchen zunächst noch werden, dass, um allenfallsige Fehler zu vermeiden, welche sich ergeben könnten durch Verderben der Cyankalilösung unter Einwirkung von Kohlensäure, die einzelnen Dosen jedesmal von chemisch reinem Cyankali genau abgewogen und immer erst für den jedesmaligen Bedarfsfall in Lösung gebracht wurden.

Die Wirkung des Cyankalium ist genau dieselbe, wie die der Blausäure und tritt diese Wirkung von den verschiedenen Applicationsstellen aus (Magen, Mastdarm, Bindehaut, Unterhautzellgewebe) gleich stark und schnell auf. Der Wirkungsmodus der Blausäure aber ist noch nicht ganz aufgeklärt. Schönbein [1]) hat gefunden, dass die catalysirende Wirkung des Blutes, resp. der Blutkörperchen durch Zusatz von Blausäure ausserordentlich geschwächt wird und führt darauf die Giftigkeit derselben zurück. Hoppe-Seyler giebt an, dass Blausäure sich mit dem Hämoglobin chemisch verbindet; ebenso hat Preyer [2]) dargethan, dass Blausäure sich

1) Nothnagel, Handbuch der Arzneimittellehre 1874 pag. 57 u. f. f.

2) Ebenda.

mit dem Hämoglobin und zwar sowohl mit dem Oxyhämoglobin als auch mit dem reduzirten verbindet und führt auf den durch die Bildung des blausauren Hämoglobins bedingten Sauerstoffmangel den tötlichen Ausgang zurück. Die Irrigkeit dieser Ansicht dürfte sich jedoch leicht nachweisen lassen; denn einerseits ist es bis jetzt nicht gelungen die Anwesenheit des blausauren Hämoglobins im Blute Vergifteter nachzuweisen und andrerseits müsste sich doch dieses blausaure Hämoglobin bei einer jedesmaligen Verabreichung von Cyankalium im Blute immer von Neuem bilden, wodurch aber eine Gewöhnung, wie wir sie in den oben mitgeteilten Versuchen doch wirklich erzielt haben, ein für alle Male entschieden unmöglich würde.

VI. Versuche von Isonitril.

1) 8. V. 86. Ison. 0,01 gr.

Nach nur wenigen Minuten legen sich die Tiere auf die Seite und bleiben regungslos liegen; die Atmung ist normal, durchaus nicht beschleunigt; die Pupille ist nicht erweitert, der Reflex erhalten; keine Spur von Krämpfen; nach einiger Zeit (15—20 Minuten) versuchen die Tiere im Freien zu laufen, fallen jedoch von einer Seite zur andern. Nach 45 Minuten Erholung.

2) 9. V. 86. Ison. 0,015.

Dieselben Erscheinungen.

3) 10. V. 86. Ison. 0,02.

Die Wirkung ist dieselbe, nur von längerer Dauer.

4) 11. V. 86. Ison. 0,03.

Bei beiden Versuchstieren tritt der Tod im Laufe des Nachmittags ein.

Aus diesen nur wenigen Versuchen dürfte hervorgehen, dass die Annahme, die Isonitrile seien ein Aether der Blausäure, eine falsche ist; denn gerade die für Blausäurevergiftung so charakteristischen Symptome der Dyspnoë, der tonischen und klonischen Krämpfe, des Exophthalmus, alle diese Erscheinungen fehlen bei dem Vergiftungsbilde mit Isonitrilen vollständig.

Ziehen wir nun aus den durch die Versuche mit Morphium, Atropin, Strychnin und Cyankalium gewonnen Resultaten ein Gesammtfacit, so finden wir, dass uns mit Ausnahme des Strychnins eine Gewöhnung des tierischen Organismus an diese Gifte beim Pflanzenfresser gelungen ist. In wie weit sich dieses Resultat auf Fleischfresser, beziehungsweise auf den menschlichen Organismus übertragen lässt, dürfte einer andern Untersuchung überlassen werden, welche an Hunden, dem Menschen näherstehenden Tieren, vorgenommen werden müssten und würden wir uns freuen, wenn wir durch die vorliegenden Beobachtungen den Anstoss dazu geben sollten; die Versuche selbst noch anzustellen, darauf mussten wir mit Rücksichtnahme anf die dazu zu verwendende Zeit verzichten.